



DEUTSCHES  
PATENTAMT

21 Aktenzeichen:  
22 Anmeldetag:  
43 Offenlegungstag:

P 31 10 128.3  
16. 3. 81  
23. 9. 82

Behördeneigentlich

71 Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten  
Forschung e.V., 8000 München, DE

72 Erfinder:

Hasenfratz-Schreier, Hermann, Dr. Dipl.-Chem.; Kulbe,  
Klaus-Dieter, Dr. Dipl.-Chem., 7000 Stuttgart, DE

54 Verfahren und Vorrichtung zur Entgiftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen sowie Kit für die Durchführung des Verfahrens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Entgiftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in einer ersten Verfahrensstufe (T) N-haltige und/oder aromatische Toxine entfernt und gegebenenfalls Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat spaltet, in einer Verfahrensstufe (K) die gestörte Bilanz der als Kationen vorliegenden Substanzen in den zu regenerierenden Lösungen wiederherstellt, in einer Verfahrensstufe (A) die gestörte Bilanz der als Anionen vorliegenden Substanzen wiederherstellt und gleichzeitig den pH-Wert den physiologischen Erfordernissen angleicht und das erhaltene Regenerat in den Blutkreislauf des Patienten zurückführt oder erneut zur Entgiftung und Regeneration verwendet. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, die sich dadurch auszeichnet, daß sie einen Behälter für die Adsorbentien der Verfahrensstufe (T), der Kationenaustauscher, Molekularsiebe sowie Anionenaustauscher mit starrer oder flexibler Begrenzung, eine für CO<sub>2</sub> durchlässige Membran in der Verfahrensstufe (K), einen Sterilfilter am Auslaß der Regenerationseinheit und eine pH-Meßstelle vor der Rückführung des Regenerats zu einem weiteren Blutentgiftungszyklus aufweist.

(31 10 128)

DE 31 10 128 A 1

DE 31 10 128 A 1

2646 AW/an

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN  
FORSCHUNG E.V.**  
8000 München 19

- 1 Verfahren und Vorrichtung zur Entgiftung und Regenera-  
tion von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutrei-  
nigung anfallenden Lösungen sowie Kit für die Durch-  
führung des Verfahrens

5

# PATENTANSPRÜCHE

- 10 1. Verfahren zur Entgiftung und Regeneration von Blut,  
Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden  
Lösungen, dadurch gekennzeichnet, daß

- 15 (1) in einer ersten Verfahrensstufe T N-haltige und/  
oder aromatische Toxine entfernt werden und gege-  
benfalls Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat  
gespalten wird,

- 20 (2) in einer Verfahrensstufe K die gestörte Bilanz der  
als Kationen vorliegenden Substanzen in den zu re-  
generierenden Lösungen wiederhergestellt wird,

- 1 (3) in einer Verfahrensstufe A die gestörte Bilanz der  
als Anionen vorliegenden Substanzen wiederherge-  
stellt und gleichzeitig der pH-Wert den physiolo-  
gischen Erfordernissen angeglichen wird und
- 5 (4) das erhaltene Regenerat in den Blutkreislauf des  
Patienten zurückgeführt wird oder erneut zur Ent-  
giftung und Regeneration zur Verfügung steht.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man als bei der Blutreinigung an-  
fallende Lösungen, das bei der Hämodialyse, der Peritoneal-  
dialyse oder Intestinaldialyse erhaltene Dialysat, das bei der  
Hämofiltration oder Membranplasmapherese gewonnene Filtrat  
15 verwendet oder die bei mehreren solchen miteinander kombinier-  
ten Verfahren anfallenden Lösungen verwendet.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, da-  
durch g e k e n n z e i c h n e t , daß man bei der Ver-  
20 fahrensstufe T die zu reinigende Flüssigkeit über vorbe-  
handelte Aktivkohle leitet, deren Volumenanteil am Gesamt-  
system zwischen 6 und 12% beträgt, und anschließend gege-  
benenfalls über mit Urease belegte Aktivkohle leitet, de-  
ren Volumenanteil am Gesamtsystem zwischen 3 und 6% be-  
25 trägt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
g e k e n n z e i c h n e t , daß in der Verfahrensstufe  
K die gestörte Bilanz der als Kationen vorliegenden Sub-  
30 stanzen wieder eingestellt wird, indem man die zu behan-  
delnde Flüssigkeit mit einem Gemisch von stark- und  
schwachsauren Kationenaustauschern, deren Gesamtanteil zwi-  
schen 20 und 40 Vol.-% liegt, und mit Molekularsieben mit  
Ionenaustauschereigenschaften behandelt, deren Gesamtanteil  
35 zwischen 20 und 50 Vol.-% beträgt.

1 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
zeichnet, daß das Gemisch der Kationenaustauscher  
seinerseits zu 2 bis 8 Vol.-% in der  $\text{Na}^+$ -Form, zu 2 bis 8  
Vol.-% in der  $\text{K}^+$ -Form, zu 0 bis 6 Vol.-% in der  $\text{Ca}^{2+}$ -Form,  
5 zu 0 bis 6 Vol.-% in der  $\text{Mg}^{2+}$ -Form und der Rest jeweils in  
der  $\text{H}^+$ -Form vorliegt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch  
gekennzeichnet, daß man bei der Verfahrens-  
10 stufe A die gestörte Bilanz der als Anionen vorliegenden  
Substanzen wieder einstellt, indem man die zu behandelnde  
Flüssigkeit mit einem Anionenaustauscherharz mit neutra-  
len Gruppen behandelt, dessen Volumenanteil am Gesamtsy-  
stem zwischen 15 und 50% umfaßt.

15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, da-  
durch gekennzeichnet, daß man Gemische aus  
Ionenaustauschern in den verschiedenen Formen und/oder aus  
Molekularsieben verwendet oder daß man jeweils getrennte  
20 Schichten aus den Harzen in den einzelnen Formen und/oder  
aus den Molekularsieben verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch  
gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Regene-  
25 rats im physiologisch erforderlichen Bereich von 7,0 bis  
7,8, vorzugsweise 7,2 bis 7,4, gebracht wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch  
gekennzeichnet, daß die Behandlung so durch-  
30 geführt wird, daß das Regenerat einen den physiologischen  
Erfordernissen entsprechenden Elektrolytgehalt aufweist,  
so daß beim Erwachsenen

der Natriumgehalt 115 bis 165 mval/l, vorzugsweise  
130 bis 150 mval/l,

35 der Kaliumgehalt 2,0 bis 6,5 mval/l, vorzugsweise  
3,1 bis 5,0 mval/l,

- 1 der Calciumgehalt 3,0 bis 6,8 mval/l, vorzugsweise 4,0 bis 5,8 mval/l, der Magnesiumgehalt 1,0 bis 3,0 mval/l, vorzugsweise 1,2 bis 2,0 mval/l,
- 5 der Chloridgehalt 85 bis 120 mval/l, vorzugsweise 95 bis 107 mval/l, der Phosphatgehalt (anorganisch) 0 bis 6,0 mg/dl, vorzugsweise 2,0 bis 4,8 mg/dl, der Sulfatgehalt (anorganisch) 0,20 bis 1,20 mval/l
- 10 und vorzugsweise weniger als 0,70 mval/l ist, die Hydrogencarbonatkonzentration 20 bis 30 mval/l beträgt,
- der Kreatiningehalt kleiner als 5,0 mg/dl, vorzugsweise kleiner als 2,5 mg/dl,
- 15 der Harnsäuregehalt kleiner als 5 mg/dl, vorzugsweise kleiner als 2,5 mg/dl, ist,
- der Harnstoff-Stickstoffgehalt auf mindestens 60% des Ausgangswerts und
- die Konzentration der Mittelmoleküle auf mindestens
- 20 50% des Ausgangswerts reduziert werden,
- die Konzentration des Ammoniak weniger als 1,8 mg/l ist.
10. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch einen Behälter (4) für die Adsorbentien der Verfahrens-
- 25 stufe T, der Kationenaustauscher, Molekularsiebe sowie Anionenaustauscher mit starrer oder flexibler Begrenzung, eine für CO<sub>2</sub> durchlässige Membran (5) in der Verfahrensstufe K, einen Sterilfilter (6) am Auslaß der Regenerationseinheit und eine pH-Meßstelle (8) vor der Rück-
- 30 führung des Regenerats zu einem weiteren Blutentgiftungszyklus.
11. Vorrichtung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch ein Ventil (7) und eine Pumpe (3),
- 35 die durch die pH-Meßstelle (8) reguliert werden.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, g e k e n n z e i c h n e t durch einen n e z e i c h n e t weiterhin durch einen Blutleckdetektor (2), eine Entgiftungs- oder Blutreinigungsvorrichtung (1) sowie übliche Zuleitungen etc.

13. Kit zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9, g e k e n n z e i c h n e t durch eine Regenerationseinheit aus einem Behälter (4), der mit 10 Aktivkohle, Kationenaustauschergemisch, Molekularsieb und Neutralharz gefüllt ist, sowie einen Behälter (9), der mit einer Lösung gefüllt ist, die 6000 bis 10000 Einheiten Urease sowie Anionen und Kationen in Konzentrationen enthält, welche zur gewünschten partiellen Vorbelegung 15 der Adsorbentien führen.

14. Kit nach Anspruch 13, g e k e n n z e i c h n e t durch die Regenerationseinheit nach Anspruch 11 sowie einen Behälter, der gefriergetrocknete Urease sowie die er- 20 förderlichen Anionen und Kationen in fester Form enthält.

B E S C H R E I B U N G

1 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Entgiftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen, wie sie zum Beispiel bei der Hämodialyse, der Peritonealdialyse, 5 Intestinaldialyse, Hämofiltration oder Membranplasmapherese erhalten werden, oder Lösungen, die bei Kombinationen dieser Verfahren erhalten werden.  
Erfindungsgemäß werden in getrennten Verfahrensstufen die 10 stickstoffhaltigen und/oder aromatischen Toxine entfernt, die gestörte Bilanz der als Kationen vorliegenden und die gestörte Bilanz der als Anionen vorliegenden Substanzen wieder den physiologischen Erfordernissen angeglichen, so daß das so erhaltene Regenerat wieder dem Patienten rein 15 fundiert oder als Dialyseflüssigkeit verwendet werden kann.

Die Nieren sind lebenswichtige Organe. Sie haben die Aufgabe, Blutplasma abzufiltrieren und daraus den Urin zu 20 bilden. Außerdem sind sie maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Säuren-Basen-Gleichgewichts und der Regulation des Salz-Wasser-Haushalts beteiligt.

Die weitaus wichtigste Leistung der Nieren ist die Urinbildung. Mit dem Urin werden Wasser, Schlackenstoffe, Salze und Säuren aus dem Körper ausgeschieden. Versagt die Niere, so muß es zum Rückstau ihrer Ausscheidungsprodukte kommen. Der Grundstoffwechsel der Körperzellen ist jedoch nicht zu 30 stoppen und liefert auch bei einem Versagen der Niere ausscheidungsbedürftige Abfallprodukte. Dazu gehören neben giftigen Stoffen auch Kalium- und Säureionen, die erst zur Schädigung und dann zum Tode des Körpers durch eine Blutharnvergiftung (Urämie) führen können.

- 1 Die Niere versagt je nach den Umständen akut oder chronisch. Das langsame Nierenversagen (chronische Nierensuffizienz) kann bis zum völligen Nierenversagen führen. Der mit dem Begriff "Nierenversagen" verknüpfte Vergiftungs-  
5 tungs- und Anämiezustand des Körpers drückt sich vor allem in einem Ansteigen der Harnstoff-, Harnsäure-, Kreatinin- und Phosphatkonzentrationen und in einem vermehrten Auftreten harnpflichtiger Metaboliten des Proteinstoffwechsels im Blut aus. "Harnpflichtig" heißen Stoffwechselendprodukte, die  
10 im Körper nicht weiter verwendbar sind und ausgeschieden werden müssen, zum Beispiel Phenolderivate, Indol-Peptide, Guanidin und urämische Moleküle (sogenannte Mittelmoleküle, die oft für periphere Neuropathie verantwortlich gemacht werden).
- 15 Versagt die Niere und führen die gängigen Behandlungsmethoden nicht zu einer Wiederherstellung der Ausscheidungsfunktion der Niere, so kann in vielen Fällen nur noch der Einsatz künstlicher Nieren die Entschlackung des Körpers  
20 sicherstellen.
- So müssen ab einem gewissen Stadium der Nierenfehlfunktion extrarenale Behandlungsverfahren angewendet werden, wie zum Beispiel die Hämo-  
25 ritonealdialyse, die Intestinaldialyse, Plasmaseparation oder miteinander kombinierte Verfahren.
- Bei der Hämo- und Peritonealdialyse wird dem Blut unter Einwirkung eines geringen hydrostatischen Druckes nach dem Prinzip der Ultra-  
30 filtration durch großporige Membranen ein Plasmawasserfiltrat entzogen, das alle Substanzen einschließlich der Giftstoffe bis zu einer membranabhängigen Ausschlußgrenze (Molekulargewichte vorzugsweise zwischen 13000 und 60000 Dalton) identisch ihrer Konzentration im Blut enthält. Das  
35 entzogene Volumen (20 bis 30 l) muß volumenidentisch bis auf einen Entzug von 2 bis 3 l substituiert werden. Eine



1 Regeneration des Hämofiltrats ist hinsichtlich der Minia-  
turisierung, einer Vereinfachung der Bedienung und vor  
allem nicht zuletzt einer enormen Kosteneinsparung (die  
Substitutionsflüssigkeit kostet zur Zeit pro Patient und  
5 Jahr ca. DM 10000,--) erstrebenswert.

Bei der Hämodialyse diffundieren die harnpflichtigen Sub-  
stanzen aus dem Blut durch eine semipermeable Dialysemem-  
bran in eine Dialysierflüssigkeit, die die physiologisch  
10 erforderlichen Bestandteile des Blutplasmas in Konzentra-  
tionen enthält, wie sie durchschnittlich beim gesunden  
Menschen auftreten. Es entsteht über die Membran für die  
harnpflichtigen Substanzen ein Konzentrationsgefälle, so  
daß diese das Blut verlassen und in die Dialyseflüssigkeit  
15 übertreten.

Im allgemeinen werden 300 bis 400 l frische Dialyselösung  
für eine sechs- bis achtstündige Behandlung eines Patien-  
ten benötigt. Dieses Verfahren ist daher technisch kompli-  
20 ziert und aufwendig.

Bei der Peritonealdialyse wird als Austauschmembran das  
Bauchfell (Peritoneum) benutzt. Die Spülflüssigkeit läßt  
man durch einen Peritonealkatheter in die Bauchhöhle ein-  
25 fließen. Je nach der Größe des Patienten werden 500 bis  
200 ml in die Bauchhöhle instilliert. Nach 30 Minuten bis  
zwei Stunden wird die Spüllösung durch Ablassen entnommen  
und extrakorporal durch einen Dialysator geleitet, ent-  
schlackt und ist für die Wiederverwendung verfügbar. Nach  
30 der Entnahme der Spüllösung wird gleichzeitig neue Spüllö-  
sung in den Peritonealraum gegeben. Innerhalb von 24 Stun-  
den können somit 20 l verbrauchte Spülflüssigkeit anfallen,  
die durch Dialyse gereinigt werden müssen, so daß sie wie-  
derverwendbar sind.

35 Die Peritonealdialyse besitzt viele Nachteile. Zur Vermei-  
dung von Bauchfellentzündungen (Peritonitis) müssen Anti-

1 biotika verabreicht werden, und außerdem treten Überwässerungen sowie Eiweißverluste auf.

5 Eine weitere Form der künstlichen Niere stellt die Interstinaldialyse dar. Mit Hilfe einer im Dünndarm liegenden Sonde wird Infusionsflüssigkeit in den Darm (Intestinum) gepumpt und wieder abgesaugt, wobei die in den Darm ausgeschiedenen Stoffwechselschlacken ausgewaschen werden. Die verbrauchte Infusionslösung wird dann zu ihrer Rege-

10 nerierung einer Dialyse unterworfen.

Bei der Plasmapherese wird das Blut zur Blutreinigung durch eine Membran großer Ausschlußgrenze vornehmlich in der Größenordnung von 1 000 000 bis 3 000 000 Dalton in

15 eine Zellfraktion und eine Plasmafraktion separiert. Das anfallende Filtrat kann dann einer Detoxikationseinheit zugeführt werden, wo es z.B. durch Dialyse gereinigt wird. Es kann nach der Entgiftung wieder injiziert werden.

20 Bei den obigen Verfahren fallen große Mengen an toxischhaltigen Lösungen an, die entweder verworfen oder zu ihrer Wiedergewinnung regeneriert werden müssen. Die Regeneration derartiger Lösungen ist mit Schwierigkeiten verbunden, da einerseits große Flüssigkeitsmengen gehandhabt werden müssen und andererseits die Konzentration der einzelnen Bestandteile der frischen Lösung bestimmte, innerhalb enger Grenzen liegende "Normwerte" aufweisen muß, damit bei den entsprechenden Verfahren möglichst solche Kon-

25 zentrationen im Blut erreicht werden, wie sie bei gesunden Patienten auftreten.

30

Aus den obigen Ausführungen folgt, daß die derzeit verfügbaren Verfahren und Vorrichtungen für die direkte oder indirekte Blutentgiftung sehr aufwendig sind und daß damit

35 die Kosten sehr hoch sind. Es kann daher heute nur eine beschränkte Anzahl von Patienten, deren Blut entgiftet

1 werden muß, behandelt werden. Es besteht daher ein großer  
Bedarf nach Verfahren, mit denen Körpergifte entfernt wer-  
den, die weniger kompliziert und einfacher durchzuführen  
sind als die bekannten Verfahren.

5

In der DE-OS 2-032 061 wurde ein Rezirkulations-Dialysat-System vor-  
geschlagen, gemäß dem die toxischen Substanzen aus der verbrauchten  
Dialyselösung entfernt werden können und gemäß dem die re-  
generierte Dialyselösung recycelt werden kann. Bei  
10 diesem bekannten Regenerationssystem für Dialysat, bei dem  
auf Aluminiumoxid fixierte Urease Harnstoff enzymatisch in  
Ammoniumcarbonat umgewandelt. In einer weiteren Stufe wer-  
den durch Zirkoniumphosphat Ammoniumionen entfernt, und in  
einer nachfolgenden Stufe werden die Phosphate- und Sulfat-  
15 ionen durch Zirkonoxid entfernt. Die Vorteile dieses Ver-  
fahrens bestehen in der wesentlichen Verminderung des bei  
der Hämodialysebehandlung mittels künstlicher Niere benö-  
tigten Volumens der Dialyseflüssigkeit von ca. 300 bis  
400 l auf ca. 20 bis 40 l. Damit ist jedoch der Patient  
20 nicht von einer Behandlung in der Dialysestation unabhängig.

Für dieses Verfahren ist jedoch eine Reihe von Nachteilen  
bekannt. [vgl. C. Fuchs et al., Artif. Organs 3 (3), 279-  
-280 (1979)]. Als wesentlichen Nachteil erwies sich so-  
25 zum Beispiel die vollständige Entfernung von Kalium, Cal-  
cium und Magnesium, so daß diese vor der Wiederverwendung  
des Regenerats nachdosiert werden müssen. Die Nachdosie-  
rung ist mit Schwierigkeiten verbunden und erfordert zu-  
sätzliche Meß- und Analyseanordnungen.

30 Bei der Peritonealdialyse muß zusätzlich Glucose zugesetzt  
werden [vgl. K. Maeda et al., Artif. Organs 3 (4), 336-  
-340 (1979)]. Auch hierzu sind zusätzliche Meß- und Analy-  
seanordnungen erforderlich.

35

Ein weiterer Nachteil des bekannten Systems ist der, daß  
das Aluminiumoxid, das als Ureaseträger verwendet wird,

1 Aluminiumionen freisetzt, denen neurotoxische Wirkungen zugeschrieben werden.

Die Verwendung von Zirkonphosphat in dieser Regenerations-  
5 vorrichtung bewirkt außerdem eine Freisetzung von Fluorid-  
ionen, die den Knochenstoffwechsel störend beeinflussen  
können. Weiterhin werden Protonen freigesetzt, die eine  
Übersäuerung des Blutes (Acidose) bewirken. Gelegentlich  
wurden auch Durchbrüche des besonders toxischen Ammoniaks  
10 registriert.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein  
Regenerationssystem zur Verfügung zu stellen, mit dem auf  
einfache Art und Weise die bei den zuvor beschriebenen  
15 Verfahren anfallenden Flüssigkeiten gereinigt werden kön-  
nen, so daß sie den physiologischen Erfordernissen ent-  
sprechen und einer Wiederverwendung zugeführt werden kön-  
nen. Insbesondere sollen mit dem erfindungsgemäßen System  
Depletionssyndrome vermieden werden, die toxischen Sub-  
20 stanzen sollen entfernt werden, und eine den physiologi-  
schen Verhältnissen angepaßte Ionen- und insbesondere Pro-  
tonenbilanz soll erzeugt werden. Die Einstellung soll in-  
nerhalb der Regenerationseinheit selbst erfolgen, so daß  
keine zusätzlichen technischen Dosiervorrichtungen erfor-  
25 derlich sind.

Erfindungsgemäß soll insbesondere auch ein System zur Ver-  
fügung gestellt werden, mit dem Blut oder Blutbestandtei-  
le, wie Plasma oder Serum, direkt entgiftet werden können,  
30 ohne daß es erforderlich ist, das Blut bzw. die Plasma-  
bestandteile anderen bekannten Behandlungsverfahren zur Ent-  
giftung zu unterwerfen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Ent-  
35 giftung und Regeneration von Blut, Blutbestandteilen und  
bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen, das dadurch

1 gekennzeichnet ist, daß in einer ersten Verfahrensstufe T  
N-haltige und/oder aromatische Toxine entfernt werden und  
gegebenenfalls Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat ge-  
spalten wird, in einer Verfahrensstufe K die gestörte Bi-  
5 lanz der als Kationen vorliegenden Substanzen in den zu re-  
generierenden Lösungen wiederhergestellt wird, in einer  
Verfahrensstufe A die gestörte Bilanz der als Anionen vor-  
liegenden Substanzen wiederhergestellt und gleichzeitig  
der pH-Wert den physiologischen Erfordernissen angegli-  
10 chen wird und das erhaltene Regenerat in den Blutkreislauf  
des Patienten zurückgeführt wird oder erneut zur Entgif-  
tung und Regeneration zur Verfügung steht.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine Vorrichtung  
15 zur Durchführung des oben beschriebenen Verfahrens, die  
gekennzeichnet ist durch einen Behälter für die Adsorben-  
tien der Verfahrensstufe T, der Kationenaustauscher, Mo-  
lekularsiebe sowie Anionenaustauscher mit starrer oder  
flexibler Begrenzung, eine für  $\text{CO}_2$  durchlässige Membran in  
20 der Verfahrensstufe K, einen Sterilfilter am Auslaß der  
Regenerationseinheit und eine pH-Meßstelle vor der Rück-  
führung des Regenerats zu einem weiteren Blutentgiftungs-  
zyklus.

25 Die durch die Erfindung erreichten Vorteile sind im wesent-  
lichen darin zu sehen, daß die vornehmlich urämischen To-  
xine aus dem menschlichen Blut oder aus Blutbestandteilen  
oder aus bei der Blutreinigung anfallenden Lösungen auf  
einfache Weise entfernt werden können und daß durch Ein-  
30 steilung der Konzentrationen der Elektrolyte in dem Rege-  
nerat entsprechend den physiologischen Erfordernissen das  
erhaltene Regenerat direkt wieder infundiert oder einer  
Wiederverwendung zugeführt werden kann.

35 Überraschenderweise wurde gefunden, daß es mit dem erfin-  
dungsgemäßen Verfahren möglich ist, die Elektrolytgehalte

1 in dem Blut den physiologischen Erfordernissen anzupassen.  
 So wird durch das erfindungsgemäße Verfahren erreicht, daß  
 nach Durchführung des Verfahrens folgende Konzentrationen  
 im Blutplasma oder Serum erhalten werden (die Grundlagen  
 5 der Angaben bilden die Durchschnittswerte bei Erwachsenen  
 in Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, G. Thieme  
 Verlag, Stuttgart, 1975, 7. Ausgabe, Seiten 553 ff.):

- Natriumionen: 115 bis 165 mval/l, vorzugsweise
- 10 Kaliumionen: 3,0 bis 6,5 mval/l, vorzugsweise  
 3,1 bis 5,0 mval/l,
- Calciumionen: 3,0 bis 6,8 mval/l, vorzugsweise  
 4,0 bis 5,8 mval/l,
- 15 Magnesiumionen: 1,0 bis 3,0 mval/l, vorzugsweise  
 1,2 bis 2,0 mval/l,
- Phosphat (anorg.): 0 bis 6,0 mg/dl, vorzugsweise  
 2,0 bis 4,8 mg/dl,
- Sulfat (anorg.): 0,2 bis 1,2 mval/l, vorzugsweise
- 20 weniger als 0,7 mval/l,
- Hydrogencarbonat: 20 bis 30 mval/l,
- Kreatinin: weniger als 5,0 mg/dl, vorzugsweise  
 weniger als 2,5 mg/dl,
- Harnsäure: weniger als 5,0 mg/dl, vorzugsweise
- 25 weniger als 2,5 mg/dl,
- Harnstoff-Stickstoff: mindestens 60% des Ausgangswerts
- Mittelmoleküle: mindestens 50% des Ausgangswerts
- Ammoniak: weniger als 1,8 mg/l

Die Kombinationsfähigkeit dieses Regenerationsverfahrens  
 30 mit den gebräuchlichen Hämofiltrations- und Dialysesyste-  
 men in der sogenannten "künstlichen Niere" gestattet eine  
 deutliche Reduzierung des Dialysat- und Hämofiltratvolu-  
 mens, erlaubt eine Miniaturisierung und dadurch eine ein-  
 fachere Bedienung der gesamten Einheit. Die Mobilität des  
 35 Nierenpatienten kann erheblich erhöht werden. Dem oben be-  
 schriebenen Regenerationsverfahren kommt nicht zuletzt da-

1 durch eine enorme wirtschaftliche Bedeutung zu, daß eine Wasseraufbereitungsanlage und unter anderem auch weitere verborgenen Kostenquellen entfallen. So kostet allein die Substitutionsflüssigkeit pro Patient und Jahr ca. 5000,-- bis 10000,-- DM, also in der Bundesrepublik Deutschland ca. 100 Millionen DM jährlich.

Hinzu kommt, daß ein immer höherer Aufwand, der für Überwachung und zusätzliche Dosierungsvorrichtungen bei herkömmlichen Verfahren getrieben werden muß, vermieden wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren schafft durch Auswahl, Vorbehandlung und Anordnung geeigneter Komponenten ein Regenerationssystem, welches in der Lage ist, unter Vermeidung von Depletionssyndromen (Mangelerscheinungen) neben der Entfernung der toxischen Substanzen auch für eine den physiologischen Verhältnissen angepaßte Ionen- und insbesondere Protonenbilanz zu sorgen. Dies erübrigt zusätzliche aufwendige Steuer- und Dosiervorrichtungen.

Die sogenannten urämischen Mittelmoleküle, die sich in den Körperflüssigkeiten von Urämiepatienten anreichern und für das Auftreten bestimmter pathophysiologischer Erscheinungen verantwortlich zu machen sind (J. Bergström und P. Fürst, Uremic Middle Molecules, Clinical Nephrology, Vol. 5, Nr. 4 (1976), werden entfernt, zumindest aber auf die Hälfte der Ausgangswerte reduziert.

Die vorliegende Erfindung kann zur Regeneration des Blutplasmas direkt, des bei der Hämodialyse, der Peritonealdialyse oder Intestinaldialyse erhaltenen Dialysats, des bei der Hämofiltration oder Membranplasmapherese gewonnenen Filtrats verwendet werden.

Die wesentlichsten Merkmale des erfindungsgemäßen Verfahrens sind die Stufen T, A und K. Die Stufen A und K kön-

3110128

1 nen in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Es ist  
jedoch bevorzugt, daß die Stufe K vor der Stufe A durchge-  
führt wird. Wird die Stufe A vor der Stufe K durchgeführt,  
so muß anschließend der pH-Wert den physiologischen Bedin-  
5 gungen angepaßt werden.

Bevor die erfindungsgemäßen Stufen T, K und A durchge-  
führt werden, kann die zu reinigende Flüssigkeit zur me-  
chanischen Vorreinigung von feinen Teilen und Verunreini-  
10 gungen in an sich bekannter Weise über präparative Adsor-  
bentien geleitet werden.

Bei der Verfahrensstufe T wird die zu reinigende Flüssig-  
keit über anorganische und/oder organische Adsorbentmateria-  
15 lien hoher spezifischer Oberfläche (zum Beispiel Gläser,  
Aluminiumoxid, poröse Metalloxide, etc., besonders bevor-  
zugt Aktivkohle) geleitet, damit die Toxine adsorptiv ge-  
bunden werden.

20 Die Adsorbereigenschaften müssen wie folgt sein: hohe spe-  
zifische Oberfläche (größer  $250 \text{ m}^2/\text{g}$ , vorzugsweise über  
 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$  nach BET-Methode [Lehrbuch der Chemischen Ver-  
fahrenstechnik, VEB Verlag Leipzig, 1969, Seiten 635 bis  
640] bestimmt;), hohe Adsorptionskapazität und schnelle

25 Adsorptionskinetik. Die Korngröße ist beliebig: um schnel-  
le Adsorptionskinetiken zu erhalten, sollte sie möglichst  
klein sein, um den Druckabfall beim Durchströmen gering zu  
halten, ist sie zweckmäßigerweise 0,5 bis 1 mm. Die Form  
der Adsorberpartikel kann unregelmäßig gebrochen, stäb-  
30 chenförmig oder auch sphärisch sein. Eine Vorbehandlung

in Anlehnung an die Arbeiten von R.A. Van Wageningen et al.  
[Biomater., Med. Dev., Art. Org. 3 (3), 319 - 364 (1975)]  
ist durchzuführen, um die Materialien von wasserlöslichen  
Substanzen zu befreien. Die Adsorbentmaterialien sollen ei-  
35 ne nach BET-Methode bestimmte Porenvolumenverteilung der-  
gestalt haben, daß ca. 80% der inneren Oberfläche vorzugs-  
weise im Porenradienbereich von 40 bis  $100 \text{ \AA}$  vorhanden ist.



1 Folgende Adsorptionskinetikkenwerte sollen für das Adsorbermaterial erfüllt sein: für Acetylsalicylsäure als Adsorptiv soll innerhalb von 10 Minuten die Konzentration in der Lösung auf ca. 20% der Ausgangskonzentration, vorzugsweise ca. 10%, herabgesetzt werden; für Kreatinin als Adsorptiv soll innerhalb von 10 Minuten die Konzentration auf weniger als 50% der Ausgangskonzentration gesenkt werden. Zur Beschreibung der Adsorptionskinetik verschiedener Adsorbermaterialien werden jeweils 10 g des Adsorbermaterials des Korngrößenbereichs 0,5 bis 1,0 mm in ein auf 37°C thermostatisiertes Becherglas, welches mit 400 ml einer PBS-gepufferten Acetylsalicylsäure bzw. Kreatininlösung (Konzentration  $c = 2$  g/l PBS-Lösung) gefüllt ist, zugegeben.

15 Die Adsorptivlösung wird mit einem Propellerrührer ständig umgerührt. Zum Zeitpunkt der Adsorberzugabe wird der Startpunkt des Versuchs festgelegt und als  $t = 0$  bezeichnet. Durch Adsorption an die Aktivkohle sinkt die Konzentration des Adsorptivs in der Pufferlösung ab. Die Konzentrationsabnahme zur Zeit  $t$  wird bestimmt. Neben Kinetikmessungen geben Messungen der Adsorptivkonzentration, zum Beispiel Kreatinin am Säulenausgang, weitere Informationen über das Adsorptionsverhalten der unterschiedlichen Adsorbermaterialien.

25 Von einem Vorratsbehälter, der mit 5 l Kreatininlösung der Konzentration von  $c = 1$  g Kreatinin/l PBS-Lösung gefüllt ist, wird mit einer Schlauchpumpe bei einer Förderleistung von 10 ml/min diese Lösung über eine auf 37°C thermostatisierte Glassäule geleitet, die einen Durchmesser von 2,5 cm, eine Höhe von ca. 4,5 cm hat und mit 10 g Adsorbermaterial der Korngröße 0,5 bis 1,0 mm gefüllt ist. Nach dieser Versuchsanordnung soll ein Durchbruch für Kreatinin 35 frühestens dann erfolgen, wenn ca. 800 ml der Lösung durch die Säule geflossen sind, d.h. die Konzentration von Kreatinin im Säulenauslauf 10% der Ausgangskonzentration erreicht hat.

- 1 Bei einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird Aktivkohle verwendet, die mit dem Enzym Urease belegt ist. Um die bei einem Urämiker üblicherweise vor einer Behandlung mit der künstlichen Niere im Blut vorhandene Menge Harnstoff (ca. 80 mg/dl Harnstoff-Stickstoff) innerhalb der Behandlungsdauer von vier bis sechs Stunden in Ammoniumhydrogencarbonat umwandeln zu können, müssen ca. 6000 bis 10000 U des Enzyms Urease EC 3.5.1.5. (vorzugsweise gereinigtes und getrocknetes Enzym aus "jack bean";
- 10 Definition und Bestimmung der U siehe G. Talsky et al., /Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 348, 1372-1376 (1967) auf dem Adsorbermaterial der Verfahrensstufe T vorhanden sein. Vorzugsweise wird die benötigte Menge der Urease in phosphatgepufferter, isotoner Kochsalzlösung (PBS-Lösung)
- 15 gelöst und adsorptiv auf das gewählte Adsorbermaterial aufgebracht. Nach der o.a. Literaturstelle wird dann die Aktivität des präparierten Materials in Units U/mg bestimmt. Man kann bei der Verfahrensstufe T auch ein Gemisch aus verschiedenen Adsorbentien, zum Beispiel aus Aktivkohle (wie oben ausgeführt) und Aktivkohle, die mit Urease belegt ist, verwenden. Ein solches Gemisch kann man einerseits als Schicht einsetzen, oder man kann die Aktivkohle und das mit Urease belegte Adsorbermaterial vermischen und dann die zu reinigende Flüssigkeit über ein solches Gemisch leiten.
- 20 Verwendet man ein solches Gemisch, so wird die Aktivkohle das Kreatinin, die Harnsäure, die Mittelmoleküle und N-haltige Metaboliten, zum Beispiel Aminosäuren, adsorbieren, und die Urease auf dem Adsorbermaterial wird den Harnstoff in Ammoniumhydrogencarbonat spalten.
- 35 Die Mittelmoleküle werden durch ihr Elutionsprofil bei der Gelpermeationschromatographie anhand der Absorptionen im ultravioletten Bereich (bei 254 nm und bei 280 nm) und mittels Eichsubstanzen bekannten Molekulargewichts charakterisiert.

- 1 Nach der Stufe T erhält man eine Lösung, die als Kationen  
NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen enthält sowie die in der Lösung ursprünglich  
bereits vorhandenen Kationen, wie Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> und Mg<sup>++</sup>.  
In den meisten Fällen sind die Konzentrationen dieser Ka-  
5 tionen zu hoch. Dies gilt insbesondere bei chronischer  
Urämie. Unter allen Umständen müssen aber die NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ionen  
entfernt werden. Die Lösung enthält weiterhin als Anionen  
Phosphat-, Chlorid-, Sulfat- und Carbonationen, die gege-  
benenfalls auch in Hydrogenform vorliegen können. Die Kon-  
10 zentration der Anionen hängt von der Konzentration der  
Kationen ab und ist im allgemeinen zu hoch.
- Zur Entfernung der Kationen wird die zu reinigende Flüs-  
sigkeit in einer Verfahrensstufe K über ein Gemisch von  
15 stark- und schwachsauren Kationenaustauschern und über Mo-  
lekularsiebe geleitet.
- Bei der Verfahrensstufe K wird die nach der Passage der  
Stufe T anfallende Flüssigkeit noch über Molekularsiebe  
20 und Ionenaustauscher geleitet. Als Molekularsiebe kommen  
für Ammoniumionen spezifische Molekularsiebe der Korngrö-  
ßen 0,3 bis 2 mm und der Austauschkapazität 2,5 bis 7,5  
mEqu pro g zur Anwendung /s: DE-OS 2 512 212; und R.M.  
Barrer, Zeolites and Clay Materials as Sorbents and Mole-  
25 cular Sieves, Academic Press London, New York, San Fran-  
cisco 1978/. Als schwachsaure Kationenaustauscher fungie-  
ren organische Polymere mit austauschaktiven Gruppen der  
Kapazität 2,1 bis 3,5 mEqu pro ml Schüttvolumen bei einem  
pK-Wert von 5,6 bis 6,5, vorzugsweise 6,1, und einer Korn-  
30 größe von ca. 0,2 bis 2,0 mm, vorzugsweise 0,3 bis 1,2 mm;  
als starksaure Kationenaustauscher fungieren organische Po-  
lymere mit austauschaktiven Gruppen der Kapazität 1,6 bis  
2,5 mEqu pro ml Schüttvolumen und der Korngröße 0,2 bis  
2,0 mm, vorzugsweise 0,3 bis 1,2 mm.
- 35 Nach den Vorschriften der Hersteller werden diese Ionen-  
austauscher zum Teil in die Natrium-, Kalium-, Calcium-

1 und/oder Magnesiumform überführt. Dies kann auf mehreren  
2 Wegen geschehen. Beispielsweise kann man Proben  
3 der Ionenaustauscher mit Natrium-, Kalium-, Calcium- oder  
4 Magnesiumsalzlösungen, wie vom Hersteller angegeben, behan-  
5 deln und die erhaltenen Ionenaustauscher in den jeweili-  
6 gen kationischen Formen in einer Säule mit vorbestimmten Mengen-  
7 verhältnissen übereinanderschichten. Man kann jedoch auch  
8 die erhaltenen Ionenaustauscher in Natrium-, Kalium-, Cal-  
9 cium- oder Magnesiumform in bestimmten Gewichtsprozenten  
10 miteinander vermischen und das Gemisch dann bei dem erfin-  
11 dungsgemäßen Verfahren und der erfindungsgemäßen Vorrich-  
12 tung verwenden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß  
13 man eine Lösung herstellt, die Natrium-, Kalium-, Calcium-  
14 und/oder Magnesiumsalze im Gemisch enthält, und diese Lö-  
15 sung zur Behandlung der Ionenaustauscher verwendet. Man  
16 erhält dann Ionenaustauscher, in denen Natrium-, Kalium-,  
17 Calcium- und/oder Magnesiumformen gleichzeitig vorliegen.

Bei der Verfahrensstufe A wird die gestörte Bilanz der als  
20 Anionen vorliegenden Substanzen wiederhergestellt, d.h. im  
21 allgemeinen müssen die oben erwähnten Anionen aus der zu  
22 reinigenden Flüssigkeit entfernt werden. Als Anionenaus-  
23 tauscher werden organische Polymere mit primären, sekundä-  
24 ren und tertiären Aminogruppen in der neutralen Form mit  
25 einer Totalaustauschkapazität von 1,4 bis 2,0 mEqu pro ml  
26 Schüttvolumen, vorzugsweise 1,7 mEqu/ml, der Körnung 0,2  
27 bis 2,0 mm, eingesetzt. Bei der Behandlung mit den Anionen-  
28 austauschern werden alle mehrwertigen Anionen gebunden,  
29 insbesondere Phosphat-, Hydrogencarbonat-, Sulfat- und gegeb-  
30 nenfalls Chloridionen entfernt.

Erfindungsgemäß kann der pH-Wert nach bzw. vor den einzel-  
nen Verfahrensstufen gemessen und gegebenenfalls durch  
physiologisch annehmbare Verbindungen auf den physiologi-  
35 schen Bereich eingestellt werden. Vorzugsweise wird der  
pH-Wert gleich bei der Durchführung der Verfahrensstufe A

1 den physiologischen Bedingungen angepaßt. Er liegt bevor-  
zugt im Bereich von 7,0 bis 7,8 bevorzugt im Bereich von  
7,2 bis 7,4.  
Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene behan-  
5 delte Flüssigkeit wird einer Wiederverwendung zugeführt,  
was im Falle der Hämofiltration und der Plasmaseparation  
über eine als Sterilfilter wirkende Membran, vorzugsweise  
eine in der ersten Verfahrensstufe bereits benutzte gleich-  
artige Membran, geschieht, um bei der Rückgabe der ent-  
10 gifteten Flüssigkeit in den Blutkreislauf Sterilität bzw.  
Pyrogenfreiheit zu garantieren. Im Falle der Peritoneal-  
dialyse muß das Peritonealdialysat ebenfalls über eine ge-  
eignete Membran bzw. ein geeignetes Sterilfilter in den  
Dialysekreislauf zurückgeführt werden. Bei der Hämodialyse  
15 ist dies nicht unbedingt erforderlich.

Um die Sterilität bzw. Pyrogenfreiheit zu garantieren, wird  
das Regenerat im Falle der Hämofiltration und der Plasma-  
separation über eine als Sterilfilter fungierende  
20 Membran, vorzugsweise eine in der ersten Stufe bereits  
benutzte gleichartige Membran, dem externen Blutkreislauf  
zurückgegeben. Im Falle der Peritonealdialyse muß das Peri-  
tonealdialysat ebenfalls über eine geeignete Membran bzw.  
ein geeignetes Sterilfilter in den Dialysekreislauf zurück-  
25 gegeben werden. Bei der Hämodialyse ist dies nicht unbe-  
dingt erforderlich.

In den beigefügten Zeichnungen wird die Erfindung näher  
erläutert. Es zeigen:  
30 Figur 1 eine schematische Darstellung des erfindungs-  
gemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Vorrich-  
tung.

35 Wie aus der Figur 1 erkennbar ist, besteht die Stufe T aus  
einer Schicht aus einem Adsorbens, vorzugsweise Aktivkoh-

- 1 le, und einer Schicht aus einem Adsorbens, das mit Urease  
belegt ist, vorzugsweise auch mit Urease belegte Aktivkoh-  
le. Der Volumenanteil der Schicht T am Gesamtsystem liegt  
zwischen 5 und 25, vorzugsweise 9 und 18, Vol.-%, wobei  
5 der Volumenanteil an Adsorbens zwischen 5 und 15, vorzugs-  
weise 6 und 12 Vol.-%, und der an Adsorbens, das mit Ak-  
tivkohle belegt ist, zwischen 0 und 10, vorzugsweise 3  
und 6, Vol.-% liegt.
- 10 Bei der in der Figur dargestellten Stufe K werden zwei ver-  
schiedene Schichten an Kationenaustauscher und eine Schicht  
an Molekularsieb verwendet.
- Der Gesamtvolumenanteil der Schicht K beträgt 15 bis 50, vor-  
zugsweise 20 bis 40 Vol.-%. Der Gesamtanteil an den  
Molekularsieben mit Ionenaustauschereigenschaften beträgt  
zwischen 20 und 50 Vol.-%.
- 20 Das Gemisch aus Kationenaustauscher enthält seinerseits 2  
bis 8 Vol.-% in der  $\text{Na}^+$ -Form, 2 bis 8 Vol.-% in der  $\text{K}^+$ -  
Form, 0 bis 6 Vol.-% in der  $\text{Ca}^{++}$ -Form, 0 bis 6 Vol.-% in der  
der  $\text{Mg}^{++}$ -Form und der Rest jeweils in  $\text{H}^+$ -Form, wobei die  
einzelnen Formen als Schichten oder als Mischung vorlie-  
gen können. Bei der in Figur 1 dargestellten Ausführungs-  
form wird ein Gemisch aus Kationenaustauscher verwendet,  
welches mit  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  vorbelegt ist, und dann wird  
Kationenaustauscher in der  $\text{Mg}^{++}$ -Form verwendet. Der Volu-  
menanteil am Gesamtsystem des Anionenaustauscherharzes be-  
trägt 10 bis 60 Vol.-%, bevorzugt 15 bis 50 Vol.-%.

In Figur 1 sind die Verfahren, die in den einzelnen Stufen  
ablaufen, schematisch dargestellt. In der Stufe T erfolgt  
eine Adsorption von Kreatinin, Harnsäure, Mittelmolekülen  
und anderen N-haltigen Metaboliten, wie Aminosäuren. Wei-  
terhin wird der Harnstoff in Ammoniak und  $\text{CO}_2$  bevorzugt  
bei einem pH-Wert von 8,5 bis 8,8 gespalten. Bei der Stufe

- 1 K erfolgt die Bilanzierung einwertiger Kationen durch Adsorption/Desorption und die vollständige Umwandlung von  $\text{NH}_3$  in  $\text{NH}_4^+$ . Bei der Stufe K findet eine Bilanzierung zweiwertiger Kationen an den Kationenaustauschern statt, und  
5 an den Molekularsieben werden die Ammoniumionen (bevorzugt bei einem pH-Wert von 5,0 bis 6,0) gebunden. Bei der Stufe A erfolgt eine Bilanzierung der Anionen durch Adsorption und/oder Desorption, und gleichzeitig wird der pH-Wert auf den physiologisch annehmbaren Bereich von 7,0 bis 7,8,  
10 vorzugsweise 7,2 bis 7,4, eingestellt.

In der Figur 2 ist die erfindungsgemäße Vorrichtung schematisch dargestellt. Anhand der beigefügten Figur 2 wird die erfindungsgemäße Vorrichtung näher erläutert. Die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens besteht aus einem  
15 Behälter 4 mit starrer oder flexibler Begrenzung. Der Behälter 4 kann in Form einer chromatographischen Säule oder speziell geformter Kartuschen ausgebildet sein. Er kann auch als flexibler Schlauch vorliegen, der um den menschlichen Körper befestigt wird. Hinsichtlich des Behälters 4  
20 gibt es keinerlei Beschränkungen, und alle üblichen Vorrichtungen, die geeignet sind, die verschiedenen Adsorbentmaterialien aufzunehmen, sind als Behälter 4 geeignet. Der Behälter 4 dient zur Aufnahme von speziell vorbehandelten  
25 und eventuell teilweise mit Urease belegten Adsorbentien, vorzugsweise Aktivkohlen, die bei der Stufe T verwendet werden, für die Aufnahme von Kationenaustauschern und Molekularsieben, die bei der Stufe K verwendet werden, sowie für die Aufnahme von in Anionenaustauscher überführbaren  
30 Neutralharzen (A). In dem Behälter ist in der Verfahrensstufe K eine für  $\text{CO}_2$  durchlässige Membran 5 angebracht, die im einfachsten Fall ein Stück der Wandung des Behälters 4 ausmacht. Vorzugsweise ist jedoch eine  $\text{CO}_2$ -Falle vorgesehen, in der diese Membran angebracht ist. Am Auslaß des  
35 Behälters 4 befindet sich ein Sterilfilter 6, durch das das Regenerat vor Verlassen der Regenerationseinheit geleitet wird. Die Vorrichtung umfaßt weiterhin eine pH-Meß-

1 stelle 8, über die Pumpen 3, ein oder mehrere Ventile 7 ge-  
steuert werden können. Bei Über- oder Unterschreiten eines  
vorgegebenen pH-Bereichs (vorzugsweise pH 7,2 bis 7,4) kön-  
nen sowohl das Ventil 7 als auch die Säuleneinlaßpumpe 3 ge-  
5 schlossen werden und damit der Regenerationsvorgang unter-  
brochen werden. Die weiteren Ab- und Zuleitungen zu und von  
der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie die eingebauten De-  
tektoren 2, Pumpen 3 und insbesondere die für die primäre  
Blutentgiftung verwendeten Module 1 sind handelsübliche Vor-  
10 richtungen zur Hämodialyse, Hämofiltration und Plasmapherese  
(durch Membran- oder Zentrifugationstechniken), die stark  
vereinfacht und vereinheitlichend dargestellt sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß  
15 das Regenerat nach Passieren des Behälters für den Fall, daß  
es in den Blutstrom des Patienten zurückgeführt werden soll,  
die Membran des Moduls 1 erneut, wenn auch in umgekehrter  
Richtung, passieren muß. Dadurch gewinnt das Behandlungs-  
verfahren für den Patienten zusätzlich an Sicherheit. Der Be-  
20 hälter 4 kann grundsätzlich auch von unten nach oben durch-  
strömt werden, wobei jedoch die Reihenfolge der einzelnen  
Komponenten geändert werden müßte.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Kit zur Durchführung  
25 des erfindungsgemäßen Verfahrens, bestehend aus einem Be-  
hälter, vorzugsweise einer Säule oder einem Schlauch, wie  
oben beschrieben, der mit Kationenaustauschern, Molekular-  
sieben und Anionenaustauschern gefüllt ist, wobei die Kationenaustauscher, Molekular-  
30 siebe sowie Anionenaustauscher in den vorher beschriebenen  
Volumenprozenten vorliegen. In dem Behälter ist, wie oben  
beschrieben, eine für CO<sub>2</sub> durchlässige Membran angebracht.  
Der mit den verschiedenen Adsorbentien gefüllte Behälter  
wird in der vorliegenden Anmeldung als Regenerationseinheit  
35 bezeichnet. Das Kit umfaßt zusätzlich zu dem Behälter 4 ei-  
nen weiteren Behälter 9 (vorzugsweise ein Fläschchen), in  
dem sich die Salze für die Vorbelegung der Adsorbentien mit  
den zuvor angegebenen Kationen in den genannten Kon-



1 zentrationen befinden. Zur Inbetriebnahme des Kits gibt  
man zu dem Behälter mit den Salzen eine vorbestimmte Menge  
an sterilem Wasser und läßt dann die erhaltene Lösung über  
die Adsorbentien in den Behälter 4 fließen. Das Kit kann  
5 zusätzlich noch einen Behälter mit Ureaselösung oder vor-  
zugsweise in gefriergetrockneter Form enthalten. Zu dieser  
Urease fügt man Wasser vorzugsweise vom pH 7 und gibt die-  
se Lösung in den Behälter, der als erste Schicht z. B.  
Aktivkohle enthält.

- 10 Das erfindungsgemäße Kit ist besonders für eine Vorbe-  
handlung der im trockenen Zustand oder feucht jedoch en-  
zymfrei gelagerten Regenerationseinheit geeignet.  
Das erfindungsgemäße Regenerationssystem ist sehr vorteil-  
15 haft bezüglich einer enormen Reduzierung des Dialysat-  
bzw. Hämofiltratvolumens, einer Miniaturisierung der ge-  
samten Anlage, Vereinfachung der Bedienungs- und Überwa-  
chungselemente und nicht zuletzt auch wegen der erhöhten  
Wirtschaftlichkeit durch Wegfall einer Wasseraufbereitungs-  
20 anlage bei der Hämodialyse und durch Wegfall der Substi-  
tutionsflüssigkeiten.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

- 25 Beispiel 1  
"On line"-Regeneration von 20 l Hämofiltrat eines  
Nierenpatienten

30 20 l Hämofiltrat, die bei der Hämofiltration von Blut  
eines Nierenpatienten durch einen Hämofiltrator 1 (Fig. 2)  
erhalten werden und welche die urämischen Toxine enthalten,  
werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gereinigt.

35

3110128

Das auf 37°C temper-

- 1 perierte Hämofiltrat wird durch die Verfahrensstufe I geleitet, in der sich 100 g präparierte Aktivkohle mit einer Korngröße von 0,5 bis 1,0 mm auf Kokosnußschalenbasis mit einer BET-Oberfläche von ca. 1100 bis 1300 m<sup>2</sup> befinden. Durch diese
- 5 Aktivkohle werden Feinteile und Verunreinigungen entfernt. In der Stufe I befinden sich weiterhin 40 g derselben Aktivkohle, auf die 200 mg des Enzyms Urease (Aktivität 50 U/mg) aufgebracht worden sind.
- 10 Nach Durchgang durch die Stufe I wird das Hämofiltrat durch die Verfahrensstufe K geleitet. Diese Stufe besteht aus einem Gemisch von 300 bis 600 ml Schüttvolumen (vorzugsweise 500 ml) eines schwach sauren Kationenaustauscherharzes (Korngröße 0,3 bis 1,2 mm) mit einem pK-Wert
- 15 von ca. 6 und einer Kapazität von 3,5 val/l, 20 bis 30 ml Schüttvolumen eines stark sauren Kationenaustauschers mit einer Kapazität von 1,8 bis 2,5 val/l, vorzugsweise 2,1 val/l, in der Calciumform, der gleichen Menge in der Magnesiumform, der gleichen Menge in der Kaliumform und der
- 20 gleichen Menge in der Natriumform. Über diesem Gemisch wird 750 bis 900 ml Schüttvolumen, vorzugsweise 800 ml, eines ammoniumionenspezifischen Molekularsieb-Zeoliths (zum Beispiel Clinoptilolit) der Korngröße 0,8 bis 2 mm und der Austauschkapazität 2,5 mEqu./g angeordnet. Es können
- 25 auch entsprechend weniger eines Zeoliths mit höherer Austauschkapazität (bis 7,0 mEqu./g sind bekannt) benutzt werden.
- Anschließend wird das Hämofiltrat durch die Verfahrensstufe A geleitet. Diese Stufe besteht
- 30 aus 400 bis 500 ml Schüttvolumen eines gemischt schwach und stark basischen Anionenaustauschers mit der Kapazität 2,4 bis 3,0 mEqu./ml, der mit Natriumhydrogencarbonat zum Teil in die Hydrogencarbonatform und mit Natriumchlorid
- 35 zum Teil in die Chloridform gebracht wird. Das "on line" über die drei Verfahrensstufen T, K und A geleitete Regenerat wird analysiert.

1 Die Gehalte der Ionen und organischen Substanzen werden damit in die Bereiche, die in den Ansprüchen genannt sind, gebracht.

5 Beispiel 2 Regeneration von 20 l-Hämofiltrat im geschlossenen Kreislauf:

10 Frisches Hämofiltrat eines Nierenpatienten wird in einen geschlossenen Kreislauf während 4 bis 5 Stunden über die Verfahrensstufen T, K und A gepumpt.

Die Verfahrensstufe T besteht wiederum aus den in Beispiel

15 1 genannten Aktivkohlen. Die Verfahrensstufe K besteht aus einem Gemisch von 250 bis 350 ml, vorzugsweise 300 ml, schwach saurem Ionenaustauscherharz (vorzugsweise 30 bis 50 mesh Korngröße) mit dem pK-Wert 5,6 bis 6,5, vorzugsweise 6,1, und der Kapazität 2,1 bis 3,5 mEqu./ml; 45 bis 55 ml eines stark sauren Ionenaustauschers, zweckmäßigerweise in der Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und der Kapazität 1,6 bis 2,1 mEqu./ml, vorzugsweise 1,9 mEqu./ml, in der Calciumform; 40 bis 50

25 ml eines stark sauren Ionenaustauscherharzes, zweckmäßigerweise der Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und mit der Austauschkapazität 1,6 bis 2,1 mEqu./ml in der Natriumform; 65 bis 85 ml eines stark sauren Ionenaustauschers, bevorzugt in der Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und mit der Kapazität 1,6 bis 2,1 mEqu./ml in der Kaliumform; und 450 bis 600 ml eines Molekularsiebaustauschers, der bevorzugt Ammoniumionen bindet, mit bevorzugt 2,5 mEqu./g Kapazität.

Die Verfahrensstufe A besteht aus 420 bis 550 ml, bevorzugt 470 ml, eines schwach basischen Anionenaustauscherharzes, das sekundäre und tertiäre Amine enthält und in der Hydroxidform (Lieferform) eingesetzt wird.

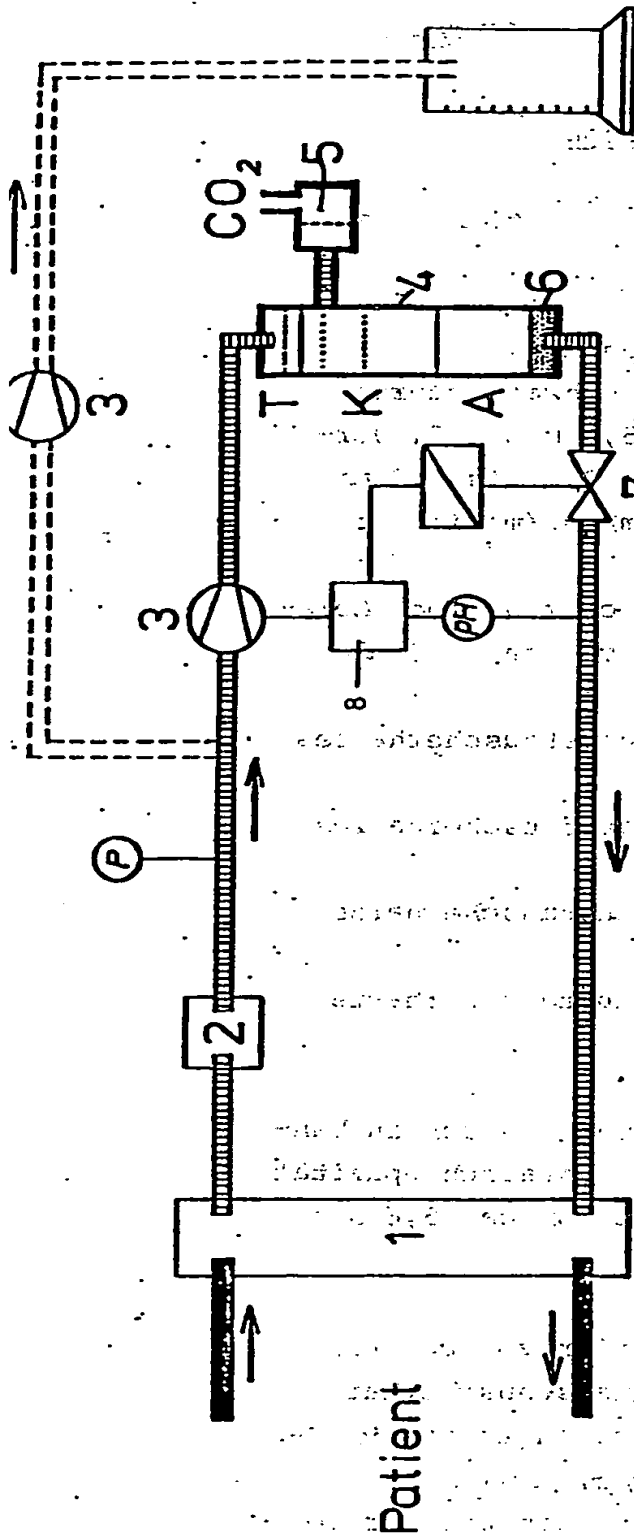
### 1 Beispiel 3

#### Regeneration von Hämofiltrat eines Nierenpatienten

Die Verfahrensstufe T hat dieselbe Zusammensetzung wie die  
5 des Beispiels 2.

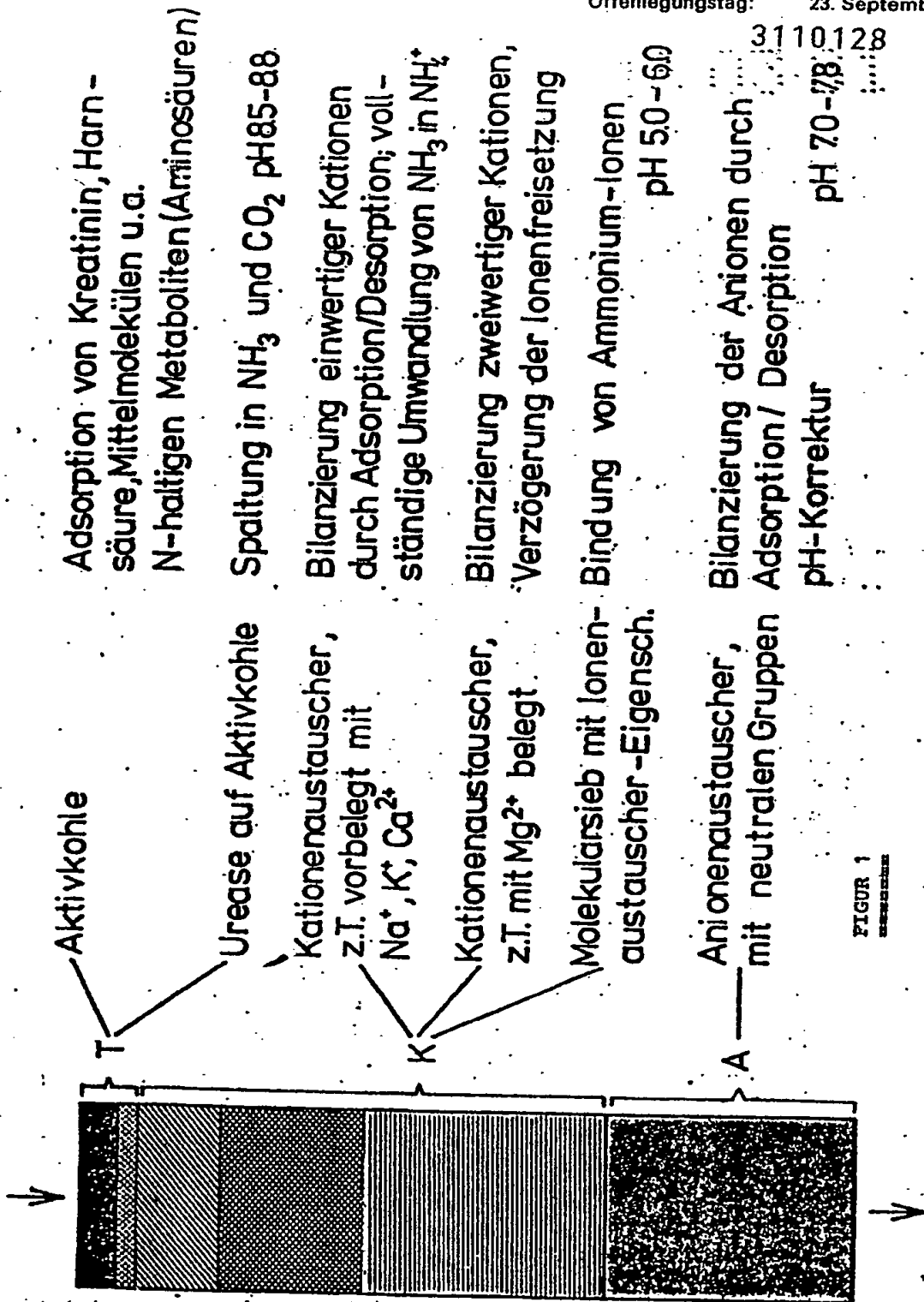
Die Verfahrensstufe K setzt sich zusammen aus:

- 180 bis 250 ml, bevorzugt 210 ml, eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes mit dem pK-Wert 5,6 bis 6,5, vorzugsweise 6,1, der bevorzugten Korngröße 0,4 bis 1,2 mm und der Austauschkapazität 2,1 bis 3,5 mEqu./ml in der Protonenform;
- 600 bis 800 ml, bevorzugt 750ml, Schüttvolumen eines Molekularsiebaustauschers mit der Kapazität von ca. 2,5 mEqu.
- 15 /g für Ammoniumionen und einer Mischung aus
- 90 bis 110 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Natriumform,
- 70 bis 85 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Magnesiumform,
- 20 70 bis 85 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Calciumform und
- 45 bis 60 ml eines schwach sauren Ionenaustauscherharzes in der Kaliumform.
- 25 Bei den letzten vier schwach sauren Ionenaustauschern handelt es sich wieder um solche mit einer Austauschkapazität von 2,1 bis 3,5 mEqu./ml und dem pK-Wert von ca. 5,6 bis 6,5, bevorzugt 6,1.
- 30 Die Verfahrensstufe A wird bevorzugt wieder von ca. 450 bis 550 ml eines schwach basischen Ionenaustauscherharzes gebildet, das zum Teil in der Hydrogencarbonatform (Lieferform) und zum Teil in der Hydroxidform vorliegt, mit primären und sekundären Aminen als neutrale Austauschgruppen und der Totalaustauschkapazität von 1,4 bis 2,0 mEqu./ml, bevorzugt
- 35 1,7 mEqu./ml.



FIGUR 2

=====



FIGUR 1  
Schematische Darstellung